

ENSAYO CLINICO DE LA TRIMETOXI 2-3-4 BENCIL- PIPERACINA * EN ANGINA DE PECHO Y OTROS SINDROMES DE CLAUDICACION ARTERIAL

por los doctores

GUILLERMO GALANTE, BERNARDO MALAMUD, ABRAHAM GOLDMAN,
LUIS PARULA y LIBORIO ARENA

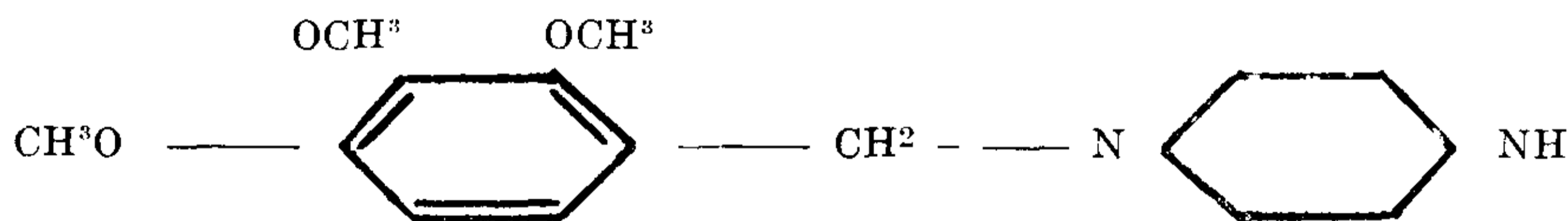
El tratamiento de las lesiones arteriales que determinan isquemia en los territorios cardíaco, cerebral, renal y muscular constituye un problema de permanente actualidad, mantenida, justamente, por la insuficiencia de las soluciones hasta ahora planteadas.

La finalidad de este tipo de tratamiento es fundamentalmente la dilatación arteriolar, para incrementar la perfusión tisular y favorecer el

desarrollo de circulación colateral, disminuyendo así la hipoxia celular.

En este trabajo se estudia la acción de un nuevo fármaco, el 4004 S (trimetoxi-2-3-4 bencil-piperacina), experimentado en enfermos vasculares concurrentes al Servicio de Cardiología del Hospital Durand.

La trimetoxi-bencil-piperacina es un derivado piperacínico caracterizado por su falta de toxicidad y su perfecta tolerancia. Su fórmula química es la siguiente:



La experimentación en animales de laboratorio demostró una importante acción vasodilatadora coronaria, cerebral y periférica, de 10 a 100 veces mayor que la papaverina.

La administración prolongada del 4004 S por varios meses a animales

de laboratorio no tuvo ninguna repercusión renal, sanguínea o hepática y su amplia experimentación clínica ha confirmado esta inocuidad.

No actúa sobre las monoaminooxidasas, no es excitante ni tranquilizante y no influye sobre la tensión arterial y la frecuencia del pulso.

El Prof. Bernard (París), el Prof. Jouve (Marsella) y los Dres. Kartun y Pestel (París), han observado

Hospital Durand. Servicio de Cardiología. Jefe: Dr. Bernardo Malamud.

* Vastarel de Lab. Servier, Orleans, distribuido por Lab. Spedrog S. A.

ficativas mejorías en pacientes rebeldes ya a otras terapéuticas, resultados confirmados entre nosotros por el Prof. de Soldati.

Bernard y Duriez trataron con trimetoxi-bencil-piperacina a 20 pacientes con insuficiencia coronaria y a 10 con arteritis periféricas; en los primeros obtuvieron un 85 % de mejorías (55 % resultados excelentes o buenos y un 30 % medianos); en las segundas, un 50 % de buenos resultados.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 30 pacientes con las siguientes afecciones:

- 18 con angina de pecho
- 6 con angina de pecho y claudicación intermitente
- 4 con claudicación intermitente
- 2 con síndrome de Raynaud

Todos los pacientes fueron sometidos al completo estudio de rutina, a saber: examen clínico, electrocardiográfico, radiológico, de laboratorio, examen de fondo de ojo, oscilometría y termometría cutánea.

Habían sido ya tratados, sin excepción, con otros medicamentos actualmente en uso, que abandonaban por no lograr ya efectos terapéuticos.

La posología empleada fue de 3 comprimidos —de 1 miligramo de droga cada uno— diarios; en los casos severos, 4 por día y cuando no se obtuvieron resultados satisfactorios se llegó a administrar 6 en las 24 horas.

La duración del tratamiento, con control semanal, varió de 1 a 2 meses.

RESULTADOS

a) **Pacientes con angina de pecho:** De los 24 pacientes anginosos estudiados 6 presentaban, también, claudicación intermitente por arteriosclerosis; 8, secuelas de infarto de miocardio (casos 1, 4, 10, 13, 16 y 20); 4, signos de isquemia de miocardio (casos 17, 19, 26 y 27) y el

resto insuficiencia coronaria arteriosclerótica.

El resultado fue muy bueno o bueno en 17, observándose que extendieron sus posibilidades de caminar sin dolores de menos de 1 a más de 5 cuadras.

En un resultado fue regular, aunque aumentó su resistencia al esfuerzo y sus crisis se hicieron más espaciadas y de menor duración (caso N° 16).

En 6 no se obtuvieron resultados apreciables.

Las mejorías fueron subjetivas, pudiéndose objetivar sólo en un paciente (N° 12) modificaciones favorables del ECG (aumento de voltaje de la onda de repolarización en la D-AVL-AVF y precordiales).

De los 17 pacientes se suspendió la medicación activa, reemplazándola por un placebo, reapareciendo el dolor en plazos variables de 10 a 15 días.

b) **Pacientes con claudicación intermitente:** Se estudiaron 10 enfermos con claudicación intermitente, 6 de los cuales presentaban, también, angor.

Todos eran arterioscleróticos de grados 1 ó 2, según la clasificación de Q. y W.

En 9 se observaron muy buenos resultados, con amplia recuperación de la capacidad de marcha, sobrepasando todas las cinco cuadras sin dolor.

La mejoría más notable se observó en el caso N° 5, que desde luego hace 10 años presentaba claudicación intermitente en la pierna derecha, debiendo detenerse cada 2 cuadras. Desde hacía unos dos meses presentaba en dicha pierna y pie, además adormecimiento, palidez y cianosis con enfriamiento, que alcanzaban hasta cuatro traveses de dedo por encima del maleolo. La palidez aumentaba al elevar el miembro y desaparecía al llevarlo hacia abajo, aumentando entonces la cianosis, principalmente en el dedo gordo.

Pulso femoral palpable pero no así los poplíteo, tibial posterior y

Diagnóstico	E. C. G.	Radiología	Fondo de ojo	Oscilometría	Termometría	Laboratorio	Duración tratamiento	Resultado
8 Angor de esfuerzo desde 1 año. Fuma 40 cigarrillos. 34 a.	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	colesteroles 170 mg % Sin fumar no modifica	15 días x 3	Muy mejorado. Mayor tolerancia al esfuerzo.
9 Angor hipert. desde hace 5 años; claud. interna 60 a.	Arritmia comp. fibrilac. auric., hipertrof. v. izq.	Hipertrofia vent. izq.	Grado II	Ausencia de oscilaciones ambas piernas 1/3 sup.	Ambas rodillas 27°, ambos dedos gordos 20°. 1/3 medio muslo 30°	Glicerina 1,62, orina vestigios de glucosa, colesteroles 240	40 días 40 comp.	No resultado.
10 Angor desde 1 año, hipertenso desde hace 5 años. 56 a.	Isquemia postero inf. hipertrof. v. izq.	Hipertrofia vent. izq.	Grado I	Normales	Normal	Normal	60 días x 3	Al mes, mejorado, pero ardor retrosternal con esfuerzo a los 2 meses. Muy mejorado.
11 Angor desde 3 años, hipertens. arterial 3 años. 49 a.	Hipertrof. vent. tricúlo izq.	Normal	Grado I	Normales	Normal	Normal	30 días x 3	No resultado
12 Angor de esfuerzo hace 2 años, discreta hipert. claud. interm. 65 a.	Bloqueo incompleto rama derecha, bajo voltaje	Aorta ensanch. y elongada, aumento opacidad	Grado I	Normales	Dorso pie der. 23,4, izq. 24,2, 1/3 ambas piernas 28°	Normal	40 días x 3	Muy mejorado, angor y claudicación ECG > voltaje T en I D-AVL-AVF y precordiales.
13 Angor post. Infarto 57 a.	Secuela de infarto. Diafrag-	Normal	Grado I	Normal	Normal	Normal	15 días x 3	Se reemplaza por placebo. Reaparece dolor a 15 días, no tolera trastornos digestivos.
14 Desde hace 20 años hipertenso, doble lesión aórtica, angor hace 10 años claud. interna 55 a.	Sobrecarga de v. izq.	Hipertrofia v. izq., aorta ensanchada	Grado II	Francamente disminuidas en ambas piernas; no llegan a 1	Dorso de pies 20°, 1/3 piernas 23°, 1/3 muslos. d. 31°, izq. 32°	Colesterol 255 %	30 días x 4	Mejorado francamente, angor y claudic. no modif. y termomet.
15 Hace 2 años angor y claud. 76 a.	Fibrilación auric. extrasistol. aislada	Hipertrofia v. izq.	Grado II	Ausencia de oscil. en 1/3 m. ambas	Dedo g. de 22°, dedo g. izq 23,4, 1/3 m. p. d 27°, 1/3 p. izq. 28°	Normal	30 días x 4	Franca mejoría. Abandona tratamiento.
16 Angor hace 6 años 59 a.	Isquemia de miocardio	Aorta ensanch. y elongada, hipertrof. v. izq.	Grado II	Normal	Normal	Colesterol 258 %	30 días x 3	Mejorado.
17 Angor pectoris 57 a.	Esclerosis coronaria, isquemia anterolateral	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	30 días x 3	Muy mejorado.

Diagnóstico	E. C. G.	Radiología	Fondo de ojo	Oscilometría	Termometría	Laboratorio colesterol	Duración tratamiento	Resultado
18 Claud. interm., hipertensión arterial 63 a.	Sobrecarga de ventric. izq.	Hipertrofia v. izq., aorta ensanc. y elong.	Grado I	No oscilaciones en 1/3 inf. pierna izq.	Dedos gordos de ambos pies 22°, resto de m. inf. diferencias que no llegan a I	Normal	45 días x 3	Muy mejorado. Desap. calambres, camina varias cuadras sin dolor.
19 Angor pectoris 45 a.	Isquemia cav. lateral	Normal	Grado I	Normal	Normal	Normal	Frolengada 6 x día	Muy bueno. Excelente.
20 Angor p. post. infarto, hace 5 años 50 a.	Isq. cav. diafragmática	Discreto agrandam. global	Grado II	Normal	Normal	Normal	1 mes 3 x día	No resultado.
21 Síndrome Reynaud hace 10 años 36 a.	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal fuera de crisis	Normal	1 mes 1 x día	No resultado.
22 Angor hace 5 años, hipertenso hace 10 años 49 a.	Extrasíst. aislado ventricular. Cada T aplanada. AVF y AVL	Aorta aumentada en opacidad	Grado I	Normal	Normal	Colesterol 2,68 %	15 días x x 4 x día 1 mes continúa x 5	Muy mejorado, no podía caminar 1 cuadra. Camina 4 ó 5 s/dolor.
23 Angor desde hace 4 años Hipertenso 64 a.	Eje eléctrico a la izq., isquemia de miocardio	Crecimiento ventricular	Grado I	Normal	Normal	Normal	40 días x 3	Muy mejorado.
24 Angor desde hace 5 años. 61 a.	Hipertrofia v. izq.	Hipertrofia v. izquierdo	Grado I	Normal	Normal	Normal	10 días x 4 13 días x 6	No resultado.
25 Reynaud hace 5 años 40 a.	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	30 días x 4 15 días x 2	Regular. Crisis más espaciad. Menos sensibilidad al frío.
26 Angor desde hace 1 año 43 a.	Isquem. de cav. diafragmát.	Tele normal	Normal	Normal	Normal	Normal	15 días x 3, desaparecen crisis y abandona 30 días. Recidiva, 30 x 3, nueva desapar. por 3 meses. Reanuda x 3	Subjetivamente mejorías espectacul. cada vez. ECG. No modificada. Muy bueno.
27 Angor e hipertens. desde hace 1 año, luego de metrorrag. 38 a.	Isquemia anteroseptal	Hipertrofia vent. izq.	Grado I	Normal	---	Normal	30 días x 3	Prolong. tolerancia al esfuerzo de 2 a 10 cuadras. Desaparecen dolores nocturnales. ECG. No modificada. Muy bueno.

Diagnóstico	E. C. G.	Radiología	Fondo de ojo	Oscilometría	Termometría	Laboratorio colesterol	Duración tratamiento	Resultado
28 Angor de hace 4 años. Hipertensión. No puede caminar 1 cuadra 68 a.	Sobrecarga ventric. izq.	Hipertrofia v. izq., aorta ensanchada	Grado I	Normal	Normal	Normal	30 días x 4	No se observa mejoría.
29 Angor de hace 10 años, nocturno, y ante el menor esfuerzo, hipertens. 60 a.	Sobrecarga vent. izq.	Hipertrofia vent. izq.	Grado I	Normal	Normal	Normal	40 días x 4	Puede caminar sin dolor 4 ó 5 cuadras y hacer trabajos livianos. A veces todavía crisis nocturnas. Bueno.
30 Claudicación intermitente (2 cuadras, máximo). Hipertensión	Normal	Normal	Grado I	Ausencia de oscilaciones 1/3 sup. ambas piernas. Sin latidos palpables	—	—	60 días x 4	Camina hasta 15 cuadras sin dolor. (No hay modificación en oscilaciones). Muy mejorado. Muy bueno.

pedio. Ausencia de oscilaciones en pierna y en 1/3 medio de muslo no llegaban a uno. La termometría cutánea con franca disminución, hasta de 10° menor que en el lado izquierdo, en dedo gordo, dorso de pie y 1/3 inferior de pierna.

Después de 1 mes de reposo y de ingerir 6 comprimidos diarios de trimetoxi-bencil-piperacina se encuentra francamente mejorado —a pesar del frío—, caminando varias cuadras sin dolor; la cianosis ha disminuído, quedando localizada al antepie, y la palidez ha sido reemplazada por rubicundez ligeramente cianótica. La elevación del miembro no provoca palidez; persiste ausencia de oscilaciones hasta el 1/3 medio de la pierna y la termometría acusa diferencias de hasta sólo 3° con relación al lado izquierdo.

El caso N° 9, que también padecía de angor de esfuerzo, no tuvo ninguna mejoría con el tratamiento.

De los 9 pacientes muy mejorados subjetivamente, sólo se pudo objetivar en 2 dicha mejoría por la termometría cutánea (casos N° 5 y 6). En ninguno se modificó la amplitud de las oscilaciones.

c) **Pacientes con síndrome de Raynaud:** Solo se estudiaron 2 enfermos (casos Nos. 21 y 25). Uno de ellos no respondió al tratamiento y el otro obtuvo una regular mejoría espaciando sus crisis y disminuyendo su sensibilidad al frío.

CONCLUSIONES

De 24 pacientes con angor pectoris rebelde a otras terapéuticas, 17 obtuvieron muy buenos resultados, pudiendo realizar esfuerzos que antes les estaban vedados, como caminar 5 cuadras sin dolor; cuando antes del tratamiento no alcanzaban a caminar una. En 1 paciente el resultado fue regular y en 6 nulo.

De 10 pacientes con claudicación intermitente 9 obtuvieron muy buenos resultados con franco aumento de la capacidad de marcha, llegando a más de 5 cuadras sin dolor.

Cinco de estos enfermos mejoraron simultáneamente angor y claudicación de miembros (casos 1,6, 12 14 y 15).

Raynaud no autoriza a sacar conclusiones.

La tolerancia fue perfecta en todos los casos.

Dignóstico	Total de casos	Resultados					
		Muy buenos		Regulares		Nulos	
		Total	%	Total	%	Total	%
Angina de pecho	24 *	17	71	1	4	6	25
Claudicación intermitente	10 *	9	90	—	—	1	10
Síndrome de Raynaud	2	—	—	1	50	1	50

* Seis casos con ambas afecciones simultáneamente.

De acuerdo con estos por cientos, que coinciden con las otras cifras de otros autores sobre pacientes antiguos y ya tratados con otras medicaciones, consideramos que la trimetoxibencilpiperacina es una medicación muy útil en las afecciones coronarias y en las vasculopatías periféricas.

Su acción parece desarrollarse por moderación del trabajo cardíaco y de la consiguiente demanda de oxígeno del miocardio, siendo importante destacar que no se han modificado las cifras tensionales en los pacientes tratados. También se favorece el desarrollo de la circulación colateral, lo que seguramente es decisivo en la mejoría observada en las claudicaciones intermitentes.

El escaso número de síndromes de

BIBLIOGRAFIA

Bernard, J. G. et Duriez, J.: Le traitement des Arteriopathies. Place du Triméthoxy Benzil-Pipérazine (T.B.P.) La Vie Médicale 44, Mars, 1963.

Bllumgart, H. L. et Zoll, P. M.: Circulation, 1960, 22: 301.

Burch, G. E.: J.A.M.A., 1962, 182: 339.

Cloarec, M.: Thérapeutique, 1961, 37: 753.

Ellis, L. B. et Hancock, E. W.: Am. Med. J. Assoc., 1957, 16: 445.

Kartun, P.: Premiers Essais Cliniques du Dichlorhydrate de 2-3-4 Trimethoxybenzil-Piperazine (4004 S) Dans 30 Cas D'Angors Coronariens Rebelles. Extrait de la "Gazette Médicale de France", N° 5 du 10 mars 1963.

López Salgado, A. y de Soldati, L.: Prensa Médica Argentina, 1963, 50: 24.

Pellegrini, G.: Gazzeta Sanitaria, 1962, XXXIII 647.

Ruggieri Castells: Prensa Universitaria, N° 56, 1963, agosto, pág. 927.

riano Moreno, entidad que presidiera hace algunos años.

Toda esta breve y escueta ennumeración de méritos por cierto que muy grandes, se amengua cuando recordamos su personalidad de hombre cordial y sincero, siempre dispuesto a adelantar su mano para facilitar el encuentro y la convivencia. Es aquí donde la Sociedad Argentina de Car-

diología ha perdido con su muerte su mayor aporte en la empresa de conseguir que la Sociedad sea la expresión de la que sienten todos sus miembros. Identificado absolutamente en esta línea, Perretta se aprestaba a dirigirla y a presidir el VII Congreso Argentino de Cardiología, las que lamentablemente se verán privados de su concurso.

Discurso del doctor Julio Alberto Berreta, Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología al hablar en nombre de esa Sociedad en el sepelio del doctor Antonio Perretta.

Señoras y Señores:

Asumo la representación de la Sociedad Argentina de Cardiología, en ausencia de los miembros de su Comisión Directiva, para traer su palabra de dolor ante los restos mortales de quién fuera su actual Secretario y Presidente Electo para el período 1965.

Con Antonio Perretta desaparece, en la plenitud de su capacidad creadora, una personalidad médica y humana de excepción. Unía a sus relevantes condiciones intelectuales, un extraordinario dinamismo y capacidad de trabajo, una permanente inquietud de superación y, por sobre todo ello, una natural bonhomía que lo llevaba a prodigarse con sus enfermos, sus amigos y sus colegas. Esta faceta de su personalidad fue siempre una de las notas destacadas de su actuación en todas las actividades de su vida. Irradiaba optimismo, confianza y amistad.

Desde joven, a poco de recibido, su afición por la Cardiología lo llevó a dedicar a esta importante rama de la Medicina Interna lo mejor de sus esfuerzos y de sus inquietudes. Autor de numerosos trabajos de investigación, colaborador y organizador de cursos de perfeccionamiento para médicos, su obra en este aspecto se refleja también en su propio lugar de trabajo, en el Departamento de Cardiología que dirigía en el Instituto Modelo del Hospital Rawson, al que logró ampliar y dotarlo de todos

los elementos de la ciencia moderna: producto de su empeño, dedicación y entusiasmo.

En 1949 fue elegido Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología. Desarrolló en ella una actividad intensa, que se vio coronada con su elección como Secretario de la Comisión Directiva en el corriente año y Presidente electo para el año 1965.

Participó en numerosos Congresos Nacionales e Internacionales de la especialidad, contribuyendo con sus conocimientos, su experiencia y la ponderación de su juicio. En el 5º Congreso Argentino de Cardiología celebrado en Rosario el año próximo pasado, del cual fue Secretario, tuve el placer de trabajar en su compañía y valorar de cerca la jerarquía de su saber, su capacidad, la rectitud de su conducta, sus condiciones morales, su sentido de la amistad y el optimismo con que afrontaba todas las acciones. Nada le arredraba; ni siquiera la enfermedad que terminó con su vida logró abatir su espíritu y así lo vimos, no hace muchos días, con su pensamiento en la planificación del 6º Congreso Argentino de Cardiología que debía presidir el próximo año.

La Sociedad Argentina de Cardiología llora hoy a uno de sus miembros más dilectos, y los que fuimos sus amigos sentimos el vacío de una pérdida irreparable.

Antonio Perretta, que Dios os depare la eterna paz de los justos.